

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
7. Juli 2005 (07.07.2005)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 2005/062036 A2**

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: **G01N 30/00**

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE2004/002589

(22) Internationales Anmeldedatum:  
23. November 2004 (23.11.2004)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
103 60 964.4 23. Dezember 2003 (23.12.2003) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von  
US): **DIONEX SOFTRON GMBH** [DE/DE]; Dornier-  
strasse 4, 82110 Germering (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **RUEGENBERG, Gervin** [DE/DE]; Senftenauer Strasse 117, 80689 München (DE). **HOCHGRAEBER, Hermann** [DE/DE]; Wildenforsterstrasse 19, 94560 Offenberg-Neuhausen (DE).

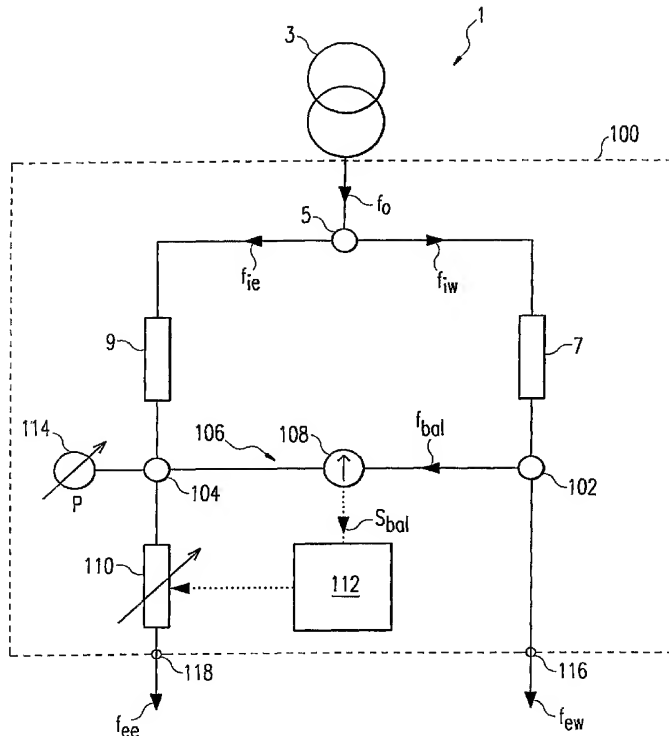
(74) Anwalt: **EDER & SCHIESCHKE**; Elisabethstrasse 34, 80796 München (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: METHOD AND DEVICE FOR PROVIDING A DEFINED FLUID FLOW, ESPECIALLY FOR USE IN LIQUID CHROMATOGRAPHY

(54) Bezeichnung: VERFAHREN UND VORRICHTUNG ZUR BEREITSTELLUNG EINES DEFINIERTEN FLUIDSTROMS, INSBESONDERE FÜR DIE FLÜSSIGKEITSCHROMATOGRAPHIE



(57) Abstract: The invention relates to a method for providing a defined fluid flow, especially for use in liquid chromatography. According to the method, a constant total flow ( $f_0$ ) is subdivided into an internal excess flow ( $f_{ie}$ ) in an excess branch and into an internal working flow ( $f_{iw}$ ) in a working branch. The ratio of subdivision of the internal working flow ( $f_{iw}$ ) and the internal excess flow ( $f_{ie}$ ) depends on the reverse ratio of a fluidic resistance provided in the working branch and a fluidic resistance in the excess branch. The excess branch and the working branch are interlinked at the respective outputs of the two fluidic outputs of the fluidic resistances by a cross-branch. The equalizing flow occurring between the outputs of the fluidic resistances is measured by means of a flow sensor. A desired, external working flow in the further course of the device can be fed to a working device, for example a chromatography column mounted downstream of the device. Further down the excess branch a variable fluidic resistance device is arranged. The resistance value of the variable fluidic resistance device is controlled, thereby controlling the equalizing flow in such a manner that the equalizing flow, preferably in the temporal mean, is substantially zero or equals a defined offset value whose amount is small compared to the internal working flow ( $f_{iw}$ ). The invention also relates to a device for carrying out the inventive method.

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]



PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

**Veröffentlicht:**

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts

**(84) Bestimmungsstaaten** (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LU, MC, NL, PL,

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

**(57) Zusammenfassung:** Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Bereitstellung eines definierten Fluidstroms, insbesondere für die Flüssigkeitschromatographie, nach dem ein konstanter Gesamtfluss ( $f_0$ ) in einen internen Überschussfluss ( $f_{ie}$ ) in einem Überschusszweig und einen internen Arbeitsfluss ( $f_{iw}$ ) in einem Arbeitszweig aufgeteilt wird, wobei das Aufteilverhältnis von internem Arbeitsfluss ( $f_{iw}$ ) und internem Überschussfluss ( $f_{ie}$ ) durch das umgekehrte Verhältnis von einem im Arbeitszweig vorgesehenen fluidischen Widerstand und einem im Überschusszweig vorgesehenen fluidischen Widerstand bestimmt ist und wobei der Überschusszweig und der Arbeitszweig jeweils an den Ausgängen der beiden fluidischen Widerstände durch einen Querzweig miteinander verbunden sind. Der zwischen den Ausgängen der fluidischen Widerstände im Querzweig auftretende Ausgleichsfluss wird mittels eines Flusssensors gemessen. Ein gewünschter, externer Arbeitsfluss im weiteren Verlauf des Arbeitszweiges kann einer der Vorrichtung nachschaltbaren Arbeitseinrichtung, beispielsweise einer Chromatographiesäule, zugeführt werden. Im weiteren Verlauf des Überschusszweiges ist eine veränderbare fluidischer Widerstandseinrichtung angeordnet, wobei durch eine Steuerung des Widerstandswerts der veränderbaren fluidischen Widerstandseinrichtung der Ausgleichsfluss so geregelt wird, dass der Ausgleichsfluss, vorzugsweise im zeitlichen Mittel, im Wesentlichen gleich Null oder gleich einem vorgegebenen Offset-Wert ist, dessen Betrag klein ist gegen den internen Arbeitsfluss ( $f_{iw}$ ). Des Weiteren betrifft die Erfindung eine Vorrichtung zur Durchführung des Verfahrens nach der Erfindung.

**Verfahren und Vorrichtung zur Bereitstellung eines definierten  
Fluidstroms, insbesondere für die Flüssigkeitschromatographie**

5 Die Erfindung betrifft ein Verfahren und eine Vorrichtung zur Bereitstellung eines definierten Fluidstroms, insbesondere für die Flüssigkeitschromatographie.

In der Analysetechnik, insbesondere der Flüssigkeitschromatographie (*HPLC*, High Performance Liquid Chromatography), arbeitet man in der Regel mit einem konstanten  
10 Fluss (Volumen pro Zeiteinheit, Volumenstrom), da dies eine quantitative Analyse stark vereinfacht. Dieser Fluss durchströmt eine chromatographische Trennsäule (kurz Säule genannt), in der die gewünschte Stofftrennung stattfindet.

Dabei geht der Trend hin zu kleinen (CAP-LC) und sehr kleinen (Nano-LC) Volumen-  
15 strömen, weil in diesen Fällen nur geringere Probenmengen erforderlich sind und eine bessere Trennleistung erreicht wird. In vielen Anwendungen wird eine Mischung aus zwei oder mehr unterschiedlichen Lösungsmitteln verwendet. Dabei wird häufig das Mischungsverhältnis während der Analyse kontinuierlich oder stufenweise verändert, was als Lösungsmittelgradient bezeichnet wird.

20 In der Regel wird auch bei der Verwendung kleiner Volumenströme ein genau definierter Fluss gefordert. Dieser soll einstellbar und mit guter Genauigkeit konstant sein. Letzteres wird insbesondere dadurch erschwert, dass der Gegendruck der angeschlossenen Säule (Säulendruck) von der Viskosität der gerade in der Säule befindlichen Lösungsmittelmischung abhängt und sich durch Verschmutzung der Säule ändern kann.  
25

Bei sehr geringen Volumenströmen ist es extrem schwierig, diese direkt mit der benötigten Konstanz und mit einem definiert einstellbaren Mischungsverhältnis zu erzeugen. Über die sehr hohen Anforderungen an die mechanische Präzision und die Dichtigkeit

der Komponenten hinaus kommen alle möglichen Schmutzeffekte zum Tragen, die bei höheren Volumenströmen vernachlässigt werden können.

5 Daher arbeiten die meisten etablierten Verfahren mit Flussteilung. Dabei wird zunächst ein definierter, jedoch sehr viel größerer als der benötigte Fluss erzeugt. Dadurch ist es vergleichsweise leicht möglich, die Forderungen an Konstanz und Mischungsverhältnis einzuhalten. Entsprechende Geräte sind in der klassischen HPLC weit verbreitet und daher am Markt erhältlich. Der gelieferte Fluss wird dann durch einen Flussteiler in einen großen und einen kleinen Fluss aufgeteilt. Nur der kleine Teil wird verwendet.

10 Das Prinzip des Flussteilung nach dem Stand der Technik ist in Fig. 4 verdeutlicht. Die in Fig. 4 dargestellte Splitting-Vorrichtung 1 für eine nicht näher dargestellte Flüssigkeitschromatographievorrichtung umfasst eine Pumpe 3 zur Bereitstellung eines definierten Gesamt-Flusses  $f_0$  mit einer definierten Lösungsmittelzusammensetzung. Die  
15 Pumpe 3 kann Einrichtungen zur Proportionierung und Mischung verschiedener Lösungsmittel enthalten, so dass Lösungsmittel-Gradienten erzeugt werden können. Der von der Pumpe 3 gelieferte Gesamtfluss  $f_0$  ist wesentlich höher als der gewünschte (externe) Arbeitsfluss  $f_{ew}$ . Des Weiteren umfasst die Splitting-Vorrichtung eine fluidische Verzweigung 5, die in Form eines T-Stücks realisiert sein kann, das den Gesamtfluss  $f_0$  in einen internen Arbeitsfluss  $f_{iw}$  und einen internen Überschussfluss  $f_{ie}$  aufteilt, sowie einen fluidischen Widerstand 7 im Arbeitszweig und ein fluidischen Widerstand 9 im Überschusszweig. Das Aufteilverhältnis (Arbeitsfluss zu Überschussfluss) wird durch das Verhältnis der Widerstände bestimmt. Der Widerstand 7 ist in der Regel sehr viel größer als der Widerstand 9, d.h. bei gleichem Druckabfall ist der interne Arbeitsfluss  $f_{iw}$  nur ein geringer Prozentsatz des Überschussflusses  $f_{ie}$ .  
20  
25

Der interne Arbeitsfluss  $f_{iw}$  steht auch am Ausgang 11 der Splitting-Vorrichtung als (externer)  $f_{ew}$  zur Verfügung. Hier wird der Rest des Analysesystems angeschlossen. Dabei ist für die Druckverhältnisse insbesondere der Wert des fluidischen Widerstands der (nicht dargestellten) Säule ausschlaggebend. Am Ausgang 13 des Flussteilers er-  
30

scheint der (externe) Überschussfluss  $f_{ee}$ , der gleich dem internen Überschussfluss  $f_{ie}$  ist und der in der Regel nicht genutzt wird.

Bei diesem bekannten Verfahren tritt das Problem auf, dass das tatsächlich erreichte Aufteilverhältnis nicht nur von den Widerständen 7 und 9, sondern auch vom Gegendruck der Säule abhängt. Der fluidische Widerstandwert der Säule addiert sich in seiner Wirkung zum Wert des Widerstands 7. Dies muss bei der Auslegung der Widerstände berücksichtigt werden.

Eine zusätzliche Schwierigkeit besteht darin, dass sich die fluidischen Widerstände sämtlicher Bauteile mit der Viskosität der jeweils darin befindlichen Lösungsmittel ändern. Bei konstanter Lösungsmittelzusammensetzung betrifft dies alle Bauteile in gleicher Weise, so dass das Aufteilverhältnis gleich bleibt. Bei Lösungsmittelgradienten macht sich die Viskositätsänderung in den einzelnen Bauteilen jedoch mit unterschiedlicher Verzögerung bemerkbar, je nach Durchlaufzeit der vorgeschalteten Bauteile und des jeweiligen Bauteils selbst. Daher bleibt in der Regel während des Gradienten das Aufteilverhältnis nicht konstant.

Ein verbessertes Verfahren ist in der EP-A-0 495 255 beschrieben. Dabei wird durch Abstimmung der Volumina der beiden Zweige entsprechend dem Aufteilverhältnis erreicht, dass auch während eines Lösungsmittel-Gradienten das Aufteilverhältnis konstant bleibt. Nachteilig an diesem Verfahren ist, dass nach wie vor der Gegendruck am Ausgang (also z.B. der Säulendruck) das Aufteilverhältnis stark beeinflusst. Dieser Gegendruck kann bei der Auslegung des Flussteilers nur zum Teil berücksichtigt werden, da er ebenfalls von der Lösungsmittel-Viskosität abhängt.

Aus der DE 199 14 358 ist ein Verfahren bekannt, bei dem dieser Nachteil durch ein aktives Stellglied in einem der beiden Zweige vermieden werden soll. Hierzu wird ein Arbeitsfühler verwendet, der den Fluss im Arbeitszweig messen soll. Da Fluss-Fühler für derart geringe Volumenströme in der Regel eine starke Abhängigkeit ihrer Emp-

findlichkeit vom verwendeten Lösungsmittel aufweisen, lässt sich dieses Prinzip nicht ohne weiteres für Lösungsmittelgradienten verwenden. Daher wurde als Alternativlösung vorgeschlagen, den Druck im Arbeits- sowie im Überschuss-Zweig zu erfassen und die Differenz der beiden Drücke zur Steuerung des Stellgliedes zu verwenden.

5

Nachteilig hieran ist, dass Drucksensoren aufgrund ihrer Bauart in der Regel relativ große Innenvolumina aufweisen. Wegen der Kompressibilität der verwendeten Lösungsmittel sowie der Elastizität des Druckaufnehmers fließt bei jeder Änderung des Drucks ein Fluss zum Drucksensor bzw. von diesem weg. Hierdurch wird der Arbeits-

10

Ein weiteres Problem, das der Verwendung von Drucksensoren entgegen steht, ist die erreichbare Genauigkeit. Aus technischen Gründen legt man die Widerstände 6 und 7 so aus, dass daran nur ein geringer Druckabfall auftritt. Ungenauigkeiten der Drucksensoren wirken sich im Verhältnis zu diesem Druckabfall auf das Aufteilverhältnis auf. Geht man von einem Druckabfall von beispielsweise 10 bar aus, so entspricht eine geforderte Fluss-Reproduzierbarkeit von 0,5 % einem zulässigen Druck-Messfehler von 0,05 bar (0,5 % von 10 bar).

15

20

Da die in Frage kommenden Sensoren den Gesamtdruck (relativ zur Umgebungsluft oder absolut) messen, müssen diese einen Messbereich von wenigstens 200 bar aufweisen. Ein Messfehler von 0,05 bar entspricht daher einer Genauigkeitsanforderung von 0,025 %. Eine derartige Genauigkeit ist in der Praxis nur mit hohem Aufwand zu erreichen.

25

Aufgabe der Erfindung ist es also, ein Verfahren zur Bereitstellung eines definierten Flüssigkeitsstroms, insbesondere für die Flüssigkeitschromatographie, zu schaffen, das es ermöglicht, den Arbeitsfluss mit hoher Genauigkeit unabhängig vom Gegendruck am Ausgang zu erzeugen, ohne dass im Arbeitszweig ein Arbeitsfühler zur Erfassung des Drucks und/oder des Flusses benötigt wird. Zudem sollen keine Drucksensoren als

30

flussbestimmende Bauteile verwendet werden. Des Weiteren liegt der Erfindung die Aufgabe zugrunde eine Vorrichtung zur Realisierung des Verfahrens vorzuschlagen.

Die Erfindung geht von der Erkenntnis aus, dass ein externer, vorzugsweise sehr kleiner Arbeitsfluss durch eine Arbeitseinrichtung mit ausreichender Konstanz und Reproduzierbarkeit dadurch erreicht werden kann, dass in einem Querzweig zwischen einem Arbeitszweig und einem Überschusszweig ein Ausgleichsfluss gemessen und durch die Steuerung des Widerstandswertes einer veränderbaren fluidischen Widerstandseinrichtung im weiteren Verlauf des Überschusszweiges auf einen Wert von im Wesentlichen gleich Null oder auf einen vorbestimmten, im Vergleich zum internen Arbeitsfluss geringen Offset-Wert geregelt werden kann. Damit ist die problematische Messung des externen Arbeitsflusses nicht erforderlich.

Nach einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung kann der vorgegebene Offset-Wert für den Ausgleichsfluss größer als Null gewählt werden, wobei das positive Vorzeichen eine Flussrichtung vom Arbeitspfad in Richtung auf den Überschusspfad bedeutet. Hierdurch ergibt sich der Vorteil, dass der tatsächliche externe Arbeitsfluss des Fluids nicht durch einen Zufluss des Fluids aus dem Querzweig verfälscht wird, wie dies bei einer Regelung des Ausgleichsflusses auf Null, insbesondere einen zeitlichen Mittelwert von im Wesentlichen Null, und einem Fluid mit zeitlich variierenden Eigenschaften, beispielsweise hinsichtlich seiner Viskosität, möglich ist.

Nach einer Ausgestaltung des Verfahrens kann die Abhängigkeit des Sensorsignals des Flusssensors von wenigstens einer Eigenschaft des Fluids, insbesondere der Wärmekapazität und Wärmeleitfähigkeit des Fluids, bei der Regelung des Ausgleichsflusses derart korrigiert werden, dass sich der vorgegebene Offset-Wert für den tatsächlich fließenden Ausgleichsfluss ergibt. Hierdurch ergibt sich eine Verbesserung in der Konstanz und der Reproduzierbarkeit des externen Arbeitsflusses bei einer variierenden Zusammensetzung des Fluids, insbesondere bei Verwendung eines Lösungsmittelgradienten in der HPLC.

Die Korrektur kann in einfacher Weise dadurch erfolgen, dass zur Korrektur ein Korrekturparameter mit dem Sensorsignal verknüpft wird, insbesondere ein Korrekturfaktor mit dem Sensorsignal multipliziert wird.

5

Die Werte für einen Korrekturfaktor können in einer Lookup-Tabelle gespeichert werden. In gleicher Weise kann selbstverständlich eine funktionale Abhängigkeit des Korrekturfaktors von wenigstens einer Eigenschaft des Fluids gespeichert und zur Korrektur ausgewertet werden.

10

Nach einer Ausgestaltung des Verfahrens nach der Erfindung kann der Ausgleichsfluss für das Erreichen einer zeitweisen Reduzierung des externen Arbeitsflusses im weiteren Verlauf des Arbeitspfades auf einen vorgegebenen, im Vergleich zum Offset-Wert hohen Wert geregelt werden. In der HPLC kann hierdurch eine sogenannte „Peakparking“ erreicht werden. Hierunter versteht man ein zeitweises deutliches Reduzieren des (externen) Arbeitsflusses durch die Säule, wodurch die in der Säule getrennten Komponenten langsamer oder/und verzögert in eine nachgeschaltete Analyseeinrichtung gelangen.

15

20

Diese Flussreduzierung wird bei bekannten Systemen in der Regel dadurch erreicht, dass in das System ein Umschaltventil eingebaut wird, mit dem auf einen geringeren, von einer zweiten Pumpe gelieferten Fluss umgeschaltet werden kann. Dies erfordert einen hohen Aufwand für die zusätzlich benötigten Komponenten.

25

Mit dem erfindungsgemäßen System kann die Flussreduzierung ohne zusätzliche Komponenten unmittelbar erreicht werden, indem der Ausgleichsfluss zeitweise nicht auf einen Wert gleich oder nahe Null geregelt wird, sondern auf einen wesentlich höheren, positiven Wert.



Nach einer weiteren Ausgestaltung des Verfahrens nach der Erfindung kann der Widerstandswert der veränderbaren fluidischen Widerstandseinrichtung zur Bestimmung des internen Arbeitsflusses und/oder externen Arbeitsflusses im weiteren Verlauf des Arbeitspfades zeitweise so eingestellt werden, dass sich ein Ausgleichsfluss ungleich Null ergibt, und auf diese Weise der im normalen Betriebsfall zu erwartende interne Arbeitsfluss und/oder externe Arbeitsfluss aus dem Signal des Flusssensors ermittelt werden.

Insbesondere kann die veränderbare fluidische Widerstandseinrichtung zur Messung des internen Arbeitsflusses im Querzweig kurz geschlossen und/oder auf einen Wert gleich Null gesteuert werden, wobei der Querzweig vorzugsweise einen fluidischen Widerstandswert gleich oder nahe Null aufweist. Dadurch kann der interne Arbeitsfluss unmittelbar gemessen werden. Bei einer Regelung des Ausgleichsflusses im Querzweig auf Null in der normalen Betriebsphase der Vorrichtung ergibt sich dann ein externer Arbeitsfluss der gleich dem gemessenen internen Arbeitsfluss ist. Erfolgt eine Regelung des Ausgleichsflusses auf einen geringen Offset-Wert, insbesondere, um einen Rückfluss des Fluids aus dem Querzweig in den Arbeitszweig zu vermeiden, so kann während des Normalbetriebs der Vorrichtung der externe Arbeitsfluss aus der Differenz des internen Arbeitsflusses und des Ausgleichsflusses bestimmt werden.

Bei der erfindungsgemäßen Vorrichtung können die das Aufteilverhältnis bestimmenden fluidischen Widerstände so ausgelegt sein, dass ihre fluidische Durchlaufzeit im wesentlichen gleich groß ist. Hierdurch ergibt sich der Vorteil, dass auch bei einem zeitlichen Gradienten hinsichtlich wenigstens einer Eigenschaft des Fluids, beispielsweise hinsichtlich seiner Zusammensetzung und damit seiner Viskosität, das Aufteilverhältnis in jedem Fall (auch zeitlich) konstant bleibt.

Ein ähnlicher Effekt kann dadurch erreicht werden, dass die das Aufteilverhältnis bestimmenden fluidischen Widerstände so ausgelegt werden, dass ihre fluidische Durchlaufzeit klein ist im Vergleich zur Dauer üblicher Lösungsmittelgradienten. In diesem Fall kann mit ausreichender Genauigkeit davon ausgegangen werden, dass die Wider-

stände in jedem Zeitpunkt annähernd ein Fluid mit der selben Lösungsmittelzusammensetzung beinhalten.

5 Nach einer Ausgestaltung kann die erfindungsgemäße Vorrichtung so ausgebildet sein, dass sich der gesamte fluidische Widerstandwert der veränderbaren fluidischen Widerstandseinrichtung aus dem Widerstandswert eines einstellbaren, vorzugsweise elektrisch ansteuerbaren fluidischen Widerstandselements und eines nicht einstellbaren fluidischen Widerstandselements zusammensetzt, wobei der fluidische Widerstandswert, insbesondere des nicht einstellbaren fluidischen Widerstandselements, von der Viskosität des  
10 verwendeten Lösungsmittels abhängt.

Hierdurch kann der erforderliche Einstellbereich für das einstellbare fluidische Widerstandselement relativ klein gehalten werden, wodurch dieses Element einfacher und kostengünstiger hergestellt werden kann.

15 Eine derartige Vorrichtung zur Beeinflussung der Druck- und/oder Flussverhältnisse in einem fluidischen System kann auch unabhängig von der Vorrichtung bzw. unabhängig von dem Verfahren nach der vorliegenden Erfindung verwendet werden.

20 Weitere Ausführungsformen der Erfindung ergeben sich aus den Unteransprüchen.

Die Erfindung wird nachstehend anhand eines in der Zeichnung dargestellten Ausführungsbeispiels näher erläutert. In der Zeichnung zeigen:

25 Fig. 1 eine schematische Darstellung eines analogen elektrotechnischen Blockschaltbildes einer Vorrichtung nach der Erfindung mit einer Konstantfluss-Pumpe;

Fig. 2 eine schematische Darstellung einer ansteuerbaren, veränderbaren fluidischen Widerstandseinrichtung für die Vorrichtung in Fig. 1; in Form einer Darstel-

lung eines analogen elektrotechnischen Blockschaltbildes (Fig. 2a) und in Form einer Prinzipdarstellung für dessen Realisierung (Fig. 2b);

Fig. 3 ein Diagramm zur Veranschaulichung der Viskositäts- und Druckverläufe einer Vorrichtung nach Fig. 1 mit einer Widerstandseinrichtung nach Fig. 2 und

Fig. 4 eine schematische Darstellung eines analogen elektrotechnischen Blockschaltbildes einer Vorrichtung nach dem Stand der Technik zur Erläuterung des Prinzips der Flussteilung.

Die in Fig. 1 in Form eines analogen elektrotechnischen Blockschaltbildes dargestellte Vorrichtung 100 zur Bereitstellung eines definierten Fluidstroms, insbesondere für die Flüssigkeitschromatographie, welcher ein von einer Pumpe 1 gelieferte konstante Fluss des Fluids zugeführt ist, umfasst einen Flussteiler 5, welcher als ein eine Verzweigung realisierendes T-Stück ausgebildet sein kann, und fluidische Widerstände 7 bzw. 9 in einem Arbeitszweig bzw. einem Überschusszweig. Hierdurch wird Gesamtfluss  $f_0$  in einen internen Arbeitsfluss  $f_{iw}$  und einen internen Überschussfluss  $f_{ie}$  aufgeteilt, wobei das umgekehrte Verhältnis dieser fluidischen Widerstände 7 und 9 das Aufteilverhältnis zwischen internem Arbeitsfluss und internem Überschussfluss bestimmt, d.h. es gilt die Beziehung:

$$f_{iw} / f_{ie} = R_9 / R_7,$$

wobei mit  $R_7$  und  $R_9$  jeweils der Widerstandswert der fluidischen Widerstände 7 und 9 bezeichnet ist.

Die Vorrichtung 100 umfasst des Weiteren eine fluidische Verzweigung 102 am Ausgang des fluidischen Widerstandes 7 und eine fluidische Verzweigung 104 am Ausgang des fluidischen Widerstandes 9. Die fluidischen Verzweigungen 102, 104 können wiederum jeweils als einfaches T-Stück realisiert sein.

Intern weist die Vorrichtung 100 einen Querzweig 106 auf, der die fluidischen Verzweigungen 102 und 104 verbindet und in dem ein Flusssensor 108 angeordnet ist, der ein vom im Querzweig 106 fließenden Ausgleichsfluss  $f_{bal}$  abhängiges Ausgangssignal  $S_{bal}$  liefert.

Im weiteren Verlauf des Überschusszweiges, d.h. anschließend an den betreffenden Abzweig bzw. Ausgang der fluidischen Verzweigung 104, ist eine einstellbare fluidische Widerstandseinrichtung 110 vorgesehen, die, wie in Fig. 1 dargestellt, als einfacher veränderbarer und vorzugsweise elektrisch ansteuerbarer fluidischer Widerstand ausgebildet sein kann, beispielsweise als steuerbares Drosselventil.

Schließlich umfasst die Vorrichtung 100 eine Regelvorrichtung 112, welche die einstellbare fluidische Widerstandseinrichtung 110 hinsichtlich ihres fluidischen Widerstandswertes in Abhängigkeit vom Signal  $S_{bal}$  des Flusssensors 108 steuert. Der Signalfluss ist in Fig. 1 durch punktierte Linien angedeutet.

Zusätzlich kann an der fluidischen Verzweigung 9 mittels eines optionalen Drucksensors 114 der an dieser Stelle wirkende Druck erfasst werden.

Am Ausgang 116 der Vorrichtung 100 wird der gewünschte externe Arbeitsfluss  $f_{ew}$  zur Verfügung gestellt, wobei das Verhältnis zwischen externem Arbeitsfluss  $f_{ew}$  und Gesamtfluss  $f_0$  mit ausreichender Genauigkeit konstant gehalten werden soll. Der am Ausgang 118 der Vorrichtung 100 auftretende externe Überschussfluss  $f_{ee}$  wird in der Regel nicht genutzt.

Im Folgenden wird die Funktionsweise der Vorrichtung in Fig. 1 am Beispiel der HPLC näher erläutert, wobei lediglich die für die Erfindung wesentlichen Komponenten einer gesamten HPLC Anordnung dargestellt sind:

Die Anordnung basiert, wie die bekannten Verfahren, auf dem Prinzip der Flussteilung. Die Pumpe 3 liefert einen definierten, vorzugsweise konstanten Gesamtfluss  $f_0$  mit der gewünschten, definierten Lösungsmittelzusammensetzung an die Vorrichtung 100, an deren Ausgang 116 die Säule (nicht dargestellt) der Chromatographievorrichtung ange-  
geschlossen ist. Sowohl der Gesamtfluss  $f_0$  als auch die Lösungsmittelzusammensetzung  
können auch zeitlich variabel sein.

Der Gesamtfluss  $f_0$  wird durch den Flussteiler 5 und die im Arbeitspfad und im Überschusspfad angeordneten fluidischen Widerstände 7 und 9 in einen internen Überschussfluss  $f_{ie}$  und einen im Regelfall wesentlich geringeren internen Arbeitsfluss  $f_{iw}$  aufgeteilt.

Das Aufteilverhältnis wird, wie oben erläutert, durch die fluidischen Widerstände 7 und 9 und die Druckabfälle an diesen bestimmt. Bei einem gleich bleibenden Verhältnis der Widerstände ist das Aufteilverhältnis dann konstant, wenn die Druckabfälle an den Widerständen 7 und 9 stets gleich sind.

Dies wird erfindungsgemäß mit Hilfe des Querzweiges erreicht, der die Ausgänge der Widerstände 7 und 9 bzw. die fluidischen Verzweigungen 102 und 104 miteinander verbindet. Durch diese Verbindung sind die beiden Widerstände 7, 9 parallel geschaltet, und an ihnen herrscht stets der gleiche Druckabfall. Damit ist bereits ein konstantes Aufteilverhältnis zwischen dem internen Arbeitsfluss  $f_{iw}$  und dem internen Überschussfluss  $f_{iw}$  gewährleistet. Hierbei ist vorausgesetzt, dass der Druckabfall im Querzweig vernachlässigbar klein ist, sei es durch einen vernachlässigbar geringen Ausgleichsfluss  $f_{bal}$  und/oder durch einen vernachlässigbar kleinen fluidischen Widerstand im Querzweig, der durch die Ausbildung der Leitung für den Querzweig und den Flusssensor 108 bestimmt ist.

Allerdings kommt es, je nach dem Gegendruck am Ausgang 116 und den Widerstandsverhältnissen im Gesamtsystem, im Querzweig zu einem Ausgleichsfluss  $f_{bal}$ , der ohne weitere Maßnahmen in der Regel von Null verschieden (positiv oder negativ) sein wird.

Dadurch wird am Ausgang 116 als externer Arbeitsfluss  $f_{ew}$  nur die Differenz zwischen dem internen Arbeitsfluss  $f_{iw}$  und dem Ausgleichsfluss  $f_{bal}$  zur Verfügung gestellt.

Um zu erreichen, dass der externe Arbeitsfluss  $f_{ew}$  gleich dem internen definierten Arbeitsfluss  $f_{iw}$  ist, muss also der Ausgleichsfluss  $f_{bal}$  im Querzweig eliminiert werden.

Dies wird erfindungsgemäß mit Hilfe des Flusssensors 108 im Querzweig erreicht. Dieser erfasst den Ausgleichsfluss  $f_{bal}$  und liefert ein entsprechendes Signal an die Regelvorrichtung 112. Diese steuert nun den einstellbaren fluidischen Widerstand 12 so, dass der vom Flusssensor 108 erfasste Ausgleichsfluss  $f_{bal}$  im Querzweig im wesentlichen, insbesondere im zeitlichen Mittel, zu Null wird. Hierzu kann beispielsweise ein elektronischer Regler verwendet werden, wie weiter unten erläutert.

Falls sich der Gegendruck am Ausgang 116 ändert, was beispielsweise durch Verschmutzung der dort angeschlossenen Säule, durch Temperaturänderung oder durch die sich ändernde Lösungsmittelviskosität hervorgerufen werden kann, ergibt sich sofort ein Ausgleichsfluss  $f_{bal}$  im Querzweig, der ungleich Null ist. Dieser wird durch den Flusssensor 108 erfasst und an die Regelvorrichtung 13 weitergeleitet, worauf diese den Widerstandswert der veränderbaren, einstellbaren Widerstandseinrichtung 110 so verändert, dass der Ausgleichsfluss  $f_{bal}$  wieder zu Null wird. Dadurch werden die oben beschriebenen Verhältnisse wieder hergestellt.

Als Beispiel sei angenommen, dass sich der Gegendruck am Ausgang 116 erhöht. Dies hat einen positiven Ausgleichsfluss  $f_{bal}$  zur Folge, also vom Arbeitszweig in Richtung zum Überschusszweig. In diesem Fall wird der Widerstandswert der Widerstandseinrichtung 110 erhöht, bis die Widerstandsverhältnisse in beiden Zweigen wieder gleich sind und folglich der Ausgleichsfluss  $f_{bal}$  wieder zu Null wird.

Der Drucksensor 114 dient zur Erfassung des Drucks an der Widerstandseinrichtung 110. Da der Druckabfall im Querzweig bei der bisher beschriebenen Arbeitsweise der

Vorrichtung 100 Null ist, entspricht dieser Druck gleichzeitig dem Druck am Ausgang 116 des Arbeitszweiges. Dieser Druck wird zwar nicht zur Steuerung bzw. Regelung des Systems benötigt, interessiert jedoch in der Praxis, da er Rückschlüsse auf den Zustand (z.B. Verschmutzung) der dort angeschlossenen Säule erlaubt.

5

Ein zusätzlicher Vorteil der erfindungsgemäßen Anordnung ist, dass der von der fluidischen Verzweigung 5 und den fluidischen Widerständen 7, 9 gelieferte interne Arbeitsfluss  $f_{iw}$ , der bei der bisher beschriebenen Betriebsweise gleich dem externen Arbeitsfluss  $f_{ew}$  ist, ohne zusätzliche Komponenten überprüft bzw. direkt gemessen werden kann. Hierdurch kann sowohl eine Verstopfung der Komponenten der fluidischen Verzweigung 102 bzw. der fluidischen Widerstände 7, 9 als auch eine Fehlfunktion der Pumpe 3 erkannt werden. Der hierzu erforderliche Messschritt erfolgt unabhängig vom Normalbetrieb des Systems und dient lediglich zur Überprüfung bzw. zur Fehleranalyse.

10

15

Voraussetzung für die Messung ist eine konstante Lösungsmittelzusammensetzung, für die die Empfindlichkeit des Flusssensors 108, die insbesondere von der Viskosität des Fluids abhängt, bekannt ist. Für den Messschritt wird der Widerstandswert der veränderbaren fluidischen Widerstandseinrichtung 110 auf einen Wert von Null bzw. nahezu Null reduziert. Hierdurch wird der Druck an der fluidischen Verzweigung 104 bzw. dem diesen realisierenden T-Stück gleich dem äußeren Luftdruck. Wegen des Querzweiges, der einen fluidischen Widerstandswert von Null bzw. nahe Null aufweist, sinkt dadurch auch der Druck an der fluidischen Verzweigung 102 bzw. dem diesen realisierenden T-Stück auf den äußeren Luftdruck ab.

20

25

An den Widerständen 6, 7 tritt nach wie vor der selbe Druckabfall auf. Da die Pumpe 3 einen konstanten Gesamtfluss 3 liefert, sinken lediglich alle Drücke um den gleichen Betrag ab. Somit bleibt der interne Arbeitsfluss  $f_{iw}$  unverändert.

Da zwischen dem Ausgang 116 und der Umgebungsluft keine Druckdifferenz mehr besteht, fließt durch den hohen Widerstand der dort angeschlossenen Säule kein Fluss, d.h. der externe Arbeitsfluss  $f_{ew}$  wird zu Null. Somit passiert der gesamte interne Arbeitsfluss  $f_{iw}$  den Flusssensor 108 und kann daher auf diese Weise gemessen werden.

5

Im Normalbetrieb ist der interne Arbeitsfluss  $f_{iw}$  genau so hoch wie bei dieser Messung. Dieser tritt jedoch vollständig als externer Arbeitsfluss  $f_{ew}$  Ausgang 116 aus, da der Ausgleichsfluss  $f_{bal}$  bei der bisher beschriebenen Arbeitsweise der Vorrichtung durch die Regelung zu Null gemacht wird. Der während des Messschrittes gemessene Aus-

10 gleichtsfluss  $f_{bal}$  ist also identisch mit dem internen und externen Arbeitsfluss im Normalbetrieb.

10

Die beschriebene Vorgehensweise bedeutet eine starke Druckänderung im System. Wegen unvermeidbarer Totvolumina im System kann es dann recht lange dauern, bis sich die Druckverhältnisse im System wieder stabilisieren. Dies lässt sich vermeiden,

15 indem man den Druck an der fluidischen Verzweigung 104 nicht bis auf Null heruntersfährt, wie zuvor beschrieben, sondern lediglich gegenüber dem Normalbetrieb deutlich verändert, z.B. verringert. In diesem Fall ist eine direkte Messung des internen Arbeitsflusses  $f_{iw}$  nicht möglich, weil ein Teil davon durch die am Ausgang 116 angeschlossene Säule abfließt.

15

20

Aus den o.g. Gründen bleibt jedoch auch bei dieser Messung der interne Arbeitsfluss  $f_{iw}$  konstant, vorausgesetzt der Druckabfall im Querzweig ist vernachlässigbar klein. Der durch die Druckänderung hervorgerufene Ausgleichsfluss  $f_{bal}$  gibt daher direkt die Än-

25 derung des externen Arbeitsflusses  $f_{ew}$  wieder, die durch die Druckänderung zu Stande kommt. Diese Druckänderung wird mit dem Drucksensor 114 erfasst. Daher kann der fluidische Widerstand der am Ausgang 116 angeschlossenen Säule als Verhältnis von Druckänderung zu Flussänderung leicht berechnet werden. Da der Widerstand der Säule sich während der kurzen Messdauer nicht nennenswert ändert, kann man nun aus die-

30 sem und dem Druck im Normalbetrieb den externen Arbeitsfluss  $f_{ew}$  berechnen.

25

30



Die fluidischen Widerstände 7 und 9 werden zweckmäßigerweise entsprechend der EP-A-0 495 255 so ausgelegt, dass ihre Innenvolumina in etwa dem selben Verhältnis stehen wie die beiden Flüsse. Hierdurch ergibt sich für beide Widerstände die gleiche fluidische Durchlaufzeit. Dies hat den Vorteil, dass eine Änderung der Viskosität des Lösungsmittels auf beide Zweige die selbe Auswirkung hat, d.h. das Aufteilverhältnis bleibt auch in diesem Fall konstant.

Ein ähnlicher Effekt kann dadurch erzielt werden, dass die Innenvolumina der fluidischen Widerstände 7, 9 gering gehalten werden, so dass die Durchlaufzeit des Lösungsmittels durch die Widerstände kurz im Vergleich zur Dauer üblicher Lösungsmittelgradienten ist. In diesem Fall kann man für jeden Zeitpunkt davon ausgehen, dass beide Widerstände 7, 9 die selbe Lösungsmittelzusammensetzung beinhalten, d.h. Änderungen der Lösungsmittelviskosität wirken sich auf beide Widerstände gleich aus.

Durch Kombination dieser beiden Maßnahmen kann man erreichen, dass sich Abweichungen der Durchlaufzeiten, die durch Bauteiltoleranzen verursacht werden können, nicht störend bemerkbar machen.

Besonders zweckmäßig ist es, die fluidischen Widerstände in Form von Röhrchen mit geringem Innendurchmesser (Kapillaren), vorzugsweise aus Quarzglas oder Metall, zu realisieren. Bei derartigen Kapillaren lassen sich die gewünschten Volumen- und Widerstandsverhältnisse in einem weiten Bereich auf einfache Weise herstellen bzw. abstimmen. Zudem zeichnen sich derartige Kapillare durch eine sehr gute Konstanz ihrer Eigenschaften aus. Im Unterschied zu fluidischen Widerständen, die aus porösen Materialien bestehen (Fritten), tritt in der Regel keine allmähliche Erhöhung des fluidischen Widerstandes aufgrund von Verschmutzung auf.

Da die Viskosität von Flüssigkeiten und damit der fluidische Widerstand sämtlicher Bauteile stark temperaturabhängig ist, sollten die beiden flussbestimmenden Widerstän-

de 7 und 9 stets gleiche Temperatur aufweisen. Hierzu ist es sinnvoll, diese Widerstände beispielsweise in ein gemeinsames Gehäuse einzubauen. Die absolute Temperatur dieser Widerstände spielt hingegen eine untergeordnete Rolle, da sich jeweils beide Widerstände um den gleichen Faktor ändern.

5

Die Regelvorrichtung 112 soll den Fluss im Querzweig zu Null regeln bzw. auf einen vorgegeben geringen Offset-Wert (vgl. unten). Je nach Art des Ausgangssignals des Sensors 108 und dem benötigten Steuersignal zur Einstellung der fluidischen Widerstandseinrichtung 110 kann dies im einfachsten Fall durch direkte elektrische Kopplung der Signale, beispielsweise über einen Verstärker, besser jedoch durch einen analogen oder einen digitalen Regler erfolgen. Besonders zweckmäßig ist eine Realisierung als integrierender Regler, da auf diese Weise der zeitliche Mittelwert des Flusses im Querzweig mit besonders guter Genauigkeit zu Null gemacht bzw. auf einen konstanten Wert gehalten werden kann.

10

15

In der Praxis können (selbst bei Verwendung eines integrierenden Reglers) kurzzeitige Regelabweichungen zu einem geringen Ausgleichsfluss  $f_{bal}$  ungleich Null führen. Hierdurch können geringe Flüssigkeitsmengen aus dem Querzweig oder gar aus dem Überschusszweig in den Arbeitszweig gelangen. Im Falle eines Lösungsmittelgradienten ist die Lösungsmittelzusammensetzung im Querzweig in der Regel vom Zufall abhängig, da das dort befindliche Lösungsmittel überhaupt nur im Fall einer Regelabweichung ausgetauscht wird. Kommt es jetzt im Falle einer Regelabweichung kurzzeitig zu einem Fluss im Querzweig in Richtung auf den Arbeitszweig, wird die Lösungsmittelzusammensetzung im Arbeitszweig durch das hinzukommende Lösungsmittel aus dem Querzweig verfälscht.

20

25

Daher kann es zweckmäßig sein, den Fluss im Querzweig auf einen Mittelwert zu regeln, der ungleich Null ist. Bei sinnvoller Wahl dieses Offset-Wertes ergibt sich im Mittel ein geringer Ausgleichsfluss  $f_{bal}$  vom Arbeitszweig in Richtung auf den Überschusszweig. Hierdurch wird gewährleistet, dass das Lösungsmittel im Querzweig stets

30

die gleiche Zusammensetzung aufweist wie im Arbeitszweig. Der Offset-Wert muss so gewählt werden, dass seine Auswirkung auf den externen Arbeits-Fluss  $f_{ew}$  vernachlässigt werden kann. Zweckmäßigerweise liegt der Offset-Wert in einem Bereich zwischen 0,2 % und 5 % des externen Arbeitsflusses  $f_{ew}$ , beispielsweise in einer Größenordnung von ca. 1 %. Dies ist vor allem deshalb sinnvoll, weil das Signal des Flusssensors 108 in der Regel lösungsmittelabhängig ist. Da die Regelvorrichtung 13 versucht, das Signal des Sensors konstant zu halten, ändert sich der tatsächliche Ausgleichsfluss  $f_{bal}$  in Abhängigkeit von der Lösungsmittelzusammensetzung. Die hieraus resultierende geringfügige Verfälschung des externen Arbeitsflusses  $f_{ew}$  stört bei derart kleinen Offset-Werten nicht.

An dieser Stelle sei darauf hingewiesen, dass im Rahmen dieser Beschreibung auch dann von einer Regelung des Flusses gesprochen wird, wenn im eigentlichen Sinn das Signal des Flusssensors auf einen vorgegebenen Wert geregelt wird und sich infolge der Abhängigkeit des Flusssensorsignals von der Wärmekapazität und Wärmeleitfähigkeit des Fluids trotz eines identischen Sensorsignals bei unterschiedlichen Viskositäten tatsächlich ein anderer Fluss einstellt.

Da das lösungsmittelabhängige Verhalten sowie die jeweilige Lösungsmittelzusammensetzung in der Regel bekannt sind, ist es überdies möglich, den hierdurch hervorgerufenen Fehler des Offset-Wertes weitgehend zu korrigieren. Dazu wird aus dem Lösungsmittelgradienten und der aktuellen Durchlaufzeit bis zum Flusssensor 108 die dort zu erwartende Lösungsmittelzusammensetzung berechnet. Anhand der bekannten Empfindlichkeitskurven des Sensors wird nun ein Korrekturfaktor für das Sensor-Ausgangssignal ermittelt. Die Korrekturfaktoren können beispielsweise in einer Look-up-Tabelle gespeichert sein. Aus dem Sensor-Ausgangssignal und dem Korrekturfaktor wird dann der tatsächliche Ausgleichsfluss berechnet.

Eventuelle Fehler dieser Korrektur wirken sich auf den externen Arbeitsfluss  $f_{ew}$  nur minimal aus, da der Offset-Wert, wie oben erläutert, in der Regel nur ein geringer Teil des Arbeitsflusses ist.

- 5        Der fluidische Widerstand der Bauteile des Querzweiges hat auf die Funktion der Anordnung im Normalbetrieb kaum einen Einfluss, da der Fluss im Querzweig stets einen Wert nahe Null hat. Der Widerstandswert des Querzweiges sollte jedoch nicht zu hoch sein, weil dies die Empfindlichkeit des Regelsystems reduzieren würde.
- 10       Um, wie beschrieben, den Sensor für die Messung des internen Arbeitsflusses  $f_{iw}$  nutzen zu können, muss der fluidische Widerstand des Querzweiges ohnehin so gering wie möglich ausgelegt sein, damit der Ausgleichsfluss keinen Druckabfall im Querzweig erzeugt.
- 15       In der praktischen Anwendung chromatographischer Systeme ist es gelegentlich erwünscht, den externen Arbeitsfluss  $f_{ew}$  durch die am Ausgang angeschlossene Säule zeitweise stark zu vermindern. Hierdurch kann erreicht werden, dass die in der Säule getrennten Komponenten langsamer oder/und verzögert in eine nachgeschaltete Analyseeinrichtung gelangen. Diese Flussreduzierung, die auch als Peakparking bezeichnet
- 20       wird, wird in der Regel dadurch erreicht, dass in das System ein Umschaltventil eingebaut wird, mit dem auf einen geringeren, von einer zweiten Pumpe gelieferten Fluss umgeschaltet werden kann. Dies erfordert einen hohen Aufwand für die zusätzlich benötigten Komponenten.
- 25       Mit der Anordnung nach Fig. 1 kann die Flussreduzierung ohne zusätzliche Komponenten unmittelbar erreicht werden, indem der Ausgleichsfluss  $f_{bal}$  dazu zeitweise nicht auf einen Wert von Null oder nahe Null geregelt wird, sondern auf einen wesentlich höheren, positiven Wert. Hierdurch reduziert sich der am Ausgang 116 bereitgestellte externe Arbeitsfluss  $f_{ew}$  um den eingestellten Ausgleichsfluss  $f_{bal}$ . Da die Regelvorrich-

tung 112 einen genau definierten Ausgleichsfluss einstellen kann, kann der externe Arbeitsfluss  $f_{ew}$  auf einen genau definierten, einstellbaren Wert reduziert werden.

Die Vorrichtung 100 gemäß Fig. 1 bietet somit den Vorteil, dass der bereitgestellte externe Arbeitsfluss  $f_{ew}$  am Ausgang 116 unabhängig ist vom Gegendruck der dort angeschlossenen Vorrichtungen. Des Weiteren ist der bereitgestellte externe Arbeitsfluss  $f_{ew}$  auch unabhängig von der Lösungsmittelzusammensetzung und deren Änderung. Selbst schnelle Lösungsmittelgradienten haben keinen Einfluss auf den bereitgestellten Fluss. Der zur Verfügung gestellte externe Arbeitsfluss  $f_{ew}$  stellt stets einen genau definierten, konstanten Anteil des Gesamtflusses  $f_0$  dar. Dies gilt, abgesehen von der durch die Durchlaufzeit verursachten Zeitverzögerung, auch für die Lösungsmittelzusammensetzung. Somit kann der externe Arbeitsfluss  $f_{ew}$  durch Veränderung des Gesamtflusses leicht in genau definierter Weise gesteuert werden. Zusätzlich ergibt sich die Möglichkeit, den externen Arbeitsfluss  $f_{ew}$  dadurch gezielt zu beeinflussen, dass ein Ausgleichsfluss  $F_{bal}$  ungleich Null eingestellt wird.

Bezüglich der zum Aufbau zu verwendbaren Komponenten ergeben sich folgende weiteren Vorteile:

Die zur Messung von Flüssigkeitsströmen verwendeten Flusssensoren basieren in der Regel auf der Messung der Wärmeabführung durch die durchströmende Flüssigkeit. Da diese stark von den Eigenschaften der jeweiligen Flüssigkeit abhängt, ist die Empfindlichkeit (Skalenfaktor) solcher Sensoren stark lösungsmittelabhängig. Diese Lösungs-mittelabhängigkeit führt bei den bekannten Anordnungen zu einem starken Fehler des Messergebnisses.

Da in der zuerst beschriebenen Arbeitsweise der Vorrichtung 100 in Fig. 1 nur der Nullpunkt bzw. die Richtung des Flusses erkannt werden muss, spielt die Lösungs-mittelabhängigkeit des Sensorsignals keine Rolle. Ebenso wirken sich Nichtlinearitäten des Sensors praktisch nicht aus.

Falls die Messung des Arbeitsflusses nicht erforderlich ist, kann demnach ein Flusssensor verwendet werden, der lediglich die Richtung bzw. den Nullpunkt eines Flusses genau ermittelt. Auf eine aufwändige Kalibrierung des Sensors kann verzichtet werden.

5

Wird der Ausgleichsfluss  $f_{bal}$  im Querzweig, wie oben erläutert, nicht auf den Wert Null geregelt, sondern auf einen (geringen) Offset-Wert, kann prinzipiell sogar ein Flusssensor verwendet werden, der nur den Betrag und nicht die Richtung des Flusses erfassen kann.

10

Bei Systemen mit sehr kleinen Flussraten ist die Verwendung von Druckaufnehmern im Arbeitszweig ungünstig, da diese in der Regel ein relativ großes Totvolumen aufweisen und aufgrund ihrer Bauart und der Kompressibilität der darin enthaltenen Flüssigkeitsmenge wie ein Druckausgleichsgefäß wirken. Dadurch fließt bei einem Druckanstieg ein Teil des Flusses in den Druckaufnehmer bzw. bei einem Druckabfall wird vom Druckaufnehmer ein zusätzlicher Fluss geliefert. Wäre beispielsweise an der fluidischen Verzweigung 102 zusätzlich ein Druckaufnehmer angeschlossen, würde dieser bei jeder Druckänderung den am Ausgang 116 des Systems bereitgestellten externen Arbeitsfluss  $f_{ew}$  verfälschen.

15

Zur Funktion des erfindungsgemäßen System ist kein Druckaufnehmer erforderlich. Dennoch kann der in der Regel interessierende Druck am Ausgang 116 der Vorrichtung über den optionalen Drucksensor 114 mit hoher Genauigkeit erfasst werden.

20

Da dieser Druckaufnehmer 114 im Überschusszweig statt im Arbeitszweig angeordnet ist, verursacht das Totvolumen des Druckaufnehmers keinerlei Probleme. Da der Druckaufnehmer zudem keinen Einfluss auf die Flussgenauigkeit im Arbeitszweig hat, kann eine einfache, kostengünstige Ausführung verwendet werden.

25

Zur Realisierung des Stellgliedes, also der veränderbaren fluidischen Widerstandseinrichtung 110 bestehen verschiedene Möglichkeiten. Eine nahe liegende Lösung ist beispielsweise, einen variablen „Engpass“ zu verwenden, wobei die Länge oder/und der Querschnitt des Engpasses verändert werden können.

5

Entscheidende Parameter bei der Realisierung des Stellgliedes sind der erforderliche Arbeitsdruckbereich und die nötige Auflösung. Der am Stellglied wirksame Druck ist genau so hoch wie der Druck am Ausgang 116 der Vorrichtung (Säulendruck). Dieser hängt von der Viskosität des Lösungsmittels und von der Art der chromatographischen Säule ab. In der Praxis ist ein Druckbereich zwischen etwa 30 und etwa 400 bar von Interesse. Für einen gegebenen Säulentyp hängt der erforderliche Arbeitsbereich von den Viskositäten der in Frage kommenden Lösungsmittel ab. Bei praktisch interessierenden Lösungsmittelgradienten liegen die Viskositätsunterschiede bei etwa 1:3.

10

15

Bei einer variablen Lösungsmittelzusammensetzung kann sich also der Säulendruck (und damit auch der Druck am Stellglied) in Abhängigkeit vom gerade verwendeten Lösungsmittel bzw. vom Mischungsverhältnis im Verhältnis von bis zu 1:3 ändern.

20

Bei einer zweckmäßigen Realisierung der in Fig. 1 gezeigten Vorrichtung 100, bei der die Widerstände so ausgebildet sind, dass die Durchlaufzeiten für das Lösungsmittel durch die Widerstände 7 und 9 im Wesentlichen gleich sind, ist zu jeder Zeit die Lösungsmittelzusammensetzung an den beiden Ausgängen des Flussteilers (z.B. an den Verzweigungen 102 und 104) in etwa die selbe. Damit hat auch das Lösungsmittel, das in die chromatographische Säule fließt, die selbe Viskosität wie das Lösungsmittel, das zur selben Zeit in das Stellglied fließt.

25

Diese Tatsache lässt sich ausnutzen, um den geforderten Arbeitsbereich des Stellgliedes stark zu verringern. Hierzu wird das Stellglied als Serienschaltung aus einem festen und einem einstellbaren fluidischen Widerstandselement realisiert. Das feste Widerstands-

element weist einen Druckabfall auf, der etwas geringer ist als der Druckabfall an der chromatographischen Säule.

5 Da sich der fluidische Widerstandwert des festen Widerstandselements ähnlich wie der Widerstand der chromatographischen Säule in Abhängigkeit von der Viskosität ändert, muss der Arbeitsbereich des einstellbaren Widerstandselements des Stellgliedes nur noch Abweichungen von diesem theoretischen Fall sowie Druckänderungen aufgrund der Verschmutzung der Säule ausgleichen.

10 Fig. 2a zeigt eine verbesserte Version der einstellbaren, veränderbaren fluidischen Widerstandseinrichtung 110 in Form von Schaltsymbolen sowie eine Realisierungsmöglichkeit in schematischer Darstellung.

15 Die Widerstandseinrichtung 110 nach Fig. 2a ist aus zwei Widerstandselementen 120 und 122 zusammengesetzt, wobei das fluidische Widerstandselement 120 von der Viskosität des durchströmenden Lösungsmittels abhängt. Das fluidische Widerstandselement 122 kann durch die Regelvorrichtung 112 verändert werden.

20 In der schematischen Darstellung ist der viskositätsabhängige Teil 120 durch eine lange, dünne Kapillare 124 symbolisiert, deren fluidischer Widerstandswert direkt proportional zur Viskosität der Flüssigkeit ist. Der einstellbare Teil 122 ist als einstellbares Nadelventil 126 realisiert, wobei die Nadel durch einen motorischen Antrieb 128 so verfahren werden kann, dass sich der Querschnitt des Durchlasses verändert.

25 Das Widerstandselemente 120 und 122 können jedoch selbstverständlich auch auf andere Weisen realisiert werden. Beispielsweise kann anstelle eines Nadelventils zur Realisierung des einstellbaren Widerstandselements 122 auch ein kompressibles Filterelement oder ein elastisches Dichtungselement verwendet werden.



Das einstellbare Widerstandselement 122 muss auch kein lineares Verhalten aufweisen: Anstelle eines Nadelventils mit motorischer Steuerung der Nadel kann z.B. eine von einer Feder beaufschlagte Nadel vorgesehen sein. In diesem Fall wäre das einstellbare Widerstandselement als einstellbarer Druckregler realisiert. Dessen Verhalten entspricht  
5 im elektrotechnischen Analogon in etwa einer einstellbaren Z-Diode. Auch ein solcher einstellbarer Druckregler kann als einstellbarer Widerstand mit „verbogener“ Kennlinie aufgefasst werden und wird im Rahmen dieser Beschreibung auch unter den Begriff „veränderbare Widerstandseinrichtung“ subsumiert. Ein derartiger einstellbarer Druckregler kann selbstverständlich auch ohne ein nicht einstellbares Widerstandselement zur  
10 Realisierung der einstellbaren Widerstandseinrichtung verwendet werden.

Fig. 3 zeigt für eine veränderbare fluidische Widerstandseinrichtung 110 nach Fig. 2 die Druckverläufe für eine vorgegebene zeitliche Änderung der Viskosität des verwendeten Lösungsmittels. Die dargestellten Druckverläufe ergeben sich für eine Anordnung nach  
15 Fig. 1, an deren Ausgang 116 eine chromatographische Säule angeschlossen ist.

Fig. 3 zeigt die Druckverhältnisse für einen Ausgleichsfluss  $f_{bal}$  von Null. Die Kurve 202 ist der vorgegebene Verlauf der relativen Viskosität der verwendeten Lösungsmittel-Mischung, die von der Pumpe 3 bereitgestellt wird. Die Viskosität zu Beginn ist  
20 gleich 100 % gesetzt. Zwischen  $t=3$  min und  $t=9$  min sinkt sie auf 40 % des ursprünglichen Wertes ab, da ein immer höherer Anteil eines Lösungsmittels mit geringer Viskosität hinzugemischt wird. Derartige Viskositätsänderungen sind typisch bei der Arbeit mit Lösungsmittelgradienten.

Die Kurve 200 zeigt den zugehörigen Druckverlauf an der chromatographischen Säule, also am Ausgang 116. Da wegen der Durchlaufzeit durch den Widerstand 7 die Viskositätsänderung die Säule erst mit Verzögerung erreicht, macht sich die absinkende Viskosität etwas verspätet bemerkbar. Zudem erscheint der Druckverlauf geglättet, da der Bereich mit absinkender Viskosität erst allmählich in die Säule eintritt. Wegen des  
30 Querzweiges ist der Druck an der Widerstandseinrichtung 110, also die Summe der

Drücke an den Widerstandselementen 120 und 122, gleich dem Druck am Ausgang 116 und entspricht somit ebenfalls der Kurve 200.

Die Kurve 201 ist der Druckabfall am festen Widerstandselement 120 der Widerstandseinrichtung 110, also an der Kapillare 124. Der zeitliche Verlauf entspricht in etwa der Kurve 200. Allerdings hat die Kapillare eine kürzere Durchlaufzeit als die Säule, wodurch der Verlauf weniger geglättet bzw. verzögert ist.

Die Kurve 203 schließlich ist die Differenz aus dem Gesamtdruck an der Widerstandseinrichtung 110 (Kurve 200) und dem Druckabfall am festen Widerstandselement 120 der Widerstandseinrichtung (Kurve 200). Diesen Druck muss das einstellbare Widerstandselement 122 der Widerstandseinrichtung aufbauen.

Aus Fig. 3 ist deutlich erkennbar, dass die Kurve 203 ein Maximum von nur etwa 25 bar erreicht, obwohl der Gesamtdruck an der Widerstandseinrichtung 110 (Kurve 200) bis zu 130 bar beträgt. Dies bedeutet, dass der Arbeitsbereich des einstellbaren Widerstandselements 122 der Widerstandseinrichtung 110 sehr viel geringer sein kann als der Gesamtdruck an der Widerstandseinrichtung.

Theoretisch könnte das feste Widerstandselement 120 der Widerstandseinrichtung von vorneherein so ausgelegt werden, dass dessen Druckabfall exakt dem der Säule entspricht. Dann wäre überhaupt keine Regelung nötig, und es würde auch kein Querzweig benötigt. In der Praxis lässt sich dies aus verschiedenen Gründen jedoch nicht mit vertretbarem Aufwand realisieren. Ein wesentlicher Grund hierfür ist, dass die Säule durch die Benutzung im Laufe der Zeit lokal verschmutzt, was nicht nur zu einem insgesamt höheren Säulendruck führt, sondern auch den zeitlichen Verlauf verändert.

In der Flüssigkeitschromatographie werden teilweise Salze als chemische Puffer verwendet. Bei hoher Salzkonzentration besteht dann die Gefahr, dass die Salze auskristal-

lisieren. Falls dies in der Widerstandseinrichtung 110 geschieht, könnte deren Funktion beeinträchtigt werden.

5 Dieses Problem lässt sich vermeiden, indem die Widerstandseinrichtung 110 auf der Niederdruckseite mit mindestens zwei zusätzlichen Anschlüssen zur Spülung versehen wird. Durch diese zusätzlichen Anschlüsse kann kontinuierlich oder in gewissen Zeitintervallen reines Lösungsmittel (z.B. Wasser) durch das Stellglied gepumpt werden. Dadurch verringert sich die Salzkonzentration so, dass ein Auskristallisieren vermieden wird bzw. etwa vorhandene Salzkristalle gelöst und ausgespült werden.

10

## Patentansprüche

- 5           1.    Verfahren zur Bereitstellung eines definierten Fluidstroms, insbesondere für die  
Flüssigkeitschromatographie,
- 10           a)    nach dem ein Gesamtfluss ( $f_0$ ) in einen internen Überschussfluss ( $f_{ie}$ ) in ei-  
nem Überschusszweig und einen internen Arbeitsfluss ( $f_{iw}$ ) in einem Ar-  
beitszweig aufgeteilt wird,
- 15           b)    wobei das Aufteilverhältnis von internem Arbeitsfluss ( $f_{iw}$ ) und internem Ü-  
berschussfluss ( $f_{ie}$ ) durch das umgekehrte Verhältnis von einem im Arbeits-  
zweig vorgesehenen fluidischen Widerstand (7) und einem im Überschuss-  
zweig vorgesehenen fluidischen Widerstand (9) bestimmt ist und
- 20           c)    wobei der Überschusszweig und der Arbeitszweig jeweils an den Ausgän-  
gen der beiden fluidischen Widerstände (7, 9) durch einen Querzweig mit-  
einander verbunden sind,
- 25           d)    nach dem der zwischen den Ausgängen der fluidischen Widerstände (7, 9)  
im Querzweig auftretende Ausgleichsfluss ( $f_{bal}$ ) mittels eines Flusssensors  
(108) gemessen wird,
- 30           e)    wobei im weiteren Verlauf des Arbeitszweiges ein externer Arbeitsfluss  
( $f_{ew}$ ) einer der Vorrichtung (100) nachschaltbaren Arbeitseinrichtung, bei-  
spielsweise einer Chromatographiesäule, zugeführt werden kann,
- f)    nach dem im weiteren Verlauf des Überschusszweiges eine veränderbare  
fluidische Widerstandseinrichtung (11) angeordnet ist,

g) wobei durch eine Steuerung des Widerstandswerts der veränderbaren fluidischen Widerstandseinrichtung (110) der Ausgleichsfluss ( $f_{bal}$ ) so geregelt wird, dass der Ausgleichsfluss ( $f_{bal}$ ), vorzugsweise im zeitlichen Mittel, im Wesentlichen gleich Null oder gleich einem vorgegebenen Offset-Wert ist, dessen Betrag klein ist gegen den internen Arbeitsfluss ( $f_{iw}$ ).

2. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, dass der vorgegebene Offset-Wert für den Ausgleichsfluss ( $f_{bal}$ ) größer als Null ist, wobei das positive Vorzeichen eine Flussrichtung vom Arbeitspfad in Richtung auf den Überschusspfad bedeutet.

3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, **dadurch gekennzeichnet**, dass die Abhängigkeit des Sensorsignals ( $S_{bal}$ ) des Flusssensors (108) von wenigstens einer Eigenschaft des Fluids, insbesondere der Wärmeleitfähigkeit oder der Wärmekapazität des Fluids, bei der Regelung des Ausgleichsflusses ( $f_{bal}$ ) derart korrigiert wird, dass sich der vorgegebene Offset-Wert für den Ausgleichsfluss ( $f_{bal}$ ) ergibt.

4. Verfahren nach Anspruch 3, **dadurch gekennzeichnet**, dass zur Korrektur ein Korrekturparameter mit dem Sensorsignal ( $S_{bal}$ ) verknüpft, insbesondere ein Korrekturfaktor mit dem Sensorsignal ( $S_{bal}$ ) multipliziert wird.

5. Verfahren nach Anspruch 3 oder 4, **dadurch gekennzeichnet**, dass Werte für den Korrekturfaktor in einer Lookup-Tabelle gespeichert werden oder dass die funktionale Abhängigkeit des Korrekturfaktors von wenigstens einer Eigenschaft des Fluids gespeichert wird.

6. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet**, dass der Ausgleichsfluss ( $f_{bal}$ ) für das Erreichen einer zeitweisen Reduzierung des

externen Arbeitsflusses ( $f_{ew}$ ) im weiteren Verlauf des Arbeitspfades auf einen vorgegebenen, im Vergleich zum Offset-Wert hohen Wert geregelt wird.

- 5 7. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet**, dass der Widerstandswert der veränderbaren fluidischen Widerstandseinrichtung zur Bestimmung des internen Arbeitsflusses ( $f_{iw}$ ) und/oder externen Arbeitsflusses ( $f_{ew}$ ) im weiteren Verlauf des Arbeitspfades zeitweise so eingestellt wird, dass sich ein Ausgleichsfluss ( $f_{bal}$ ) ungleich Null ergibt, und dass der im normalen Betriebsfall zu erwartende interne Arbeitsfluss ( $f_{iw}$ ) und/oder externe Arbeitsfluss
- 10 ( $f_{ew}$ ) aus dem Signal ( $S_{bal}$ ) des Flusssensors (108) ermittelt wird.
- 15 8. Verfahren nach Anspruch 7, **dadurch gekennzeichnet**, dass die veränderbare fluidische Widerstandseinrichtung (110) zur Messung des internen Arbeitsflusses ( $f_{iw}$ ) im Querschnitt kurz geschlossen und/oder auf einen Wert gleich Null gesteuert wird, wobei der Querschnitt vorzugsweise einen fluidischen Widerstandswert gleich oder nahe Null aufweist.
- 20 9. Vorrichtung zur Bereitstellung eines definierten Fluidstroms, insbesondere für die Flüssigkeitschromatographie,
- a) mit einer fluidischen Verzweigung (5), welche einen Gesamtfluss ( $f_0$ ) in einen internen Überschussfluss ( $f_{ie}$ ) in einem Überschusszweig und einen internen Arbeitsfluss ( $f_{iw}$ ) in einem Arbeitszweig aufteilt,
- 25 b) wobei das Aufteilverhältnis von internem Arbeitsfluss ( $f_{iw}$ ) und internem Überschussfluss ( $f_{ie}$ ) durch das umgekehrte Verhältnis von einem im Arbeitszweig vorgesehenen fluidischen Widerstand (7) und einem im Überschusszweig vorgesehenen fluidischen Widerstand (9) bestimmt ist,

- c) wobei der Überschusszweig und der Arbeitszweig jeweils an den Ausgängen der beiden fluidischen Widerstände (7, 9) durch einen Querszweig miteinander verbunden sind, und
- 5 d) wobei im weiteren Verlauf des Arbeitszweiges ein externer Arbeitsfluss ( $f_{ew}$ ) einer der Vorrichtung (100) nachschaltbaren Arbeitseinrichtung, beispielsweise einer Chromatographiesäule, zuführbar ist,
- 10 e) mit einem zwischen den Ausgängen der fluidischen Widerstände (7, 9) im Querszweig zur Messung eines Ausgleichsflusses ( $f_{bal}$ ) vorgesehenen Fluss-sensor (108),
- f) dessen Sensorsignal ( $S_{bal}$ ) einer Regelvorrichtung (112) zugeführt ist, und
- 15 g) mit einer im weiteren Verlauf des Überschusszweiges angeordneten, von der Regelvorrichtung (112) ansteuerbaren, veränderbaren fluidischen Widerstandseinrichtung (110),
- 20 h) wobei die Regelvorrichtung (112) den Ausgleichsfluss ( $f_{bal}$ ) durch eine Steuerung des Widerstandswerts der veränderbaren fluidischen Widerstandseinrichtung (110) so regelt, dass der Ausgleichsfluss ( $f_{bal}$ ), vorzugsweise im zeitlichen Mittel, gleich Null oder gleich einem vorgegebenen Offset-Wert ist, der klein ist gegen den internen Arbeitsfluss ( $f_{iw}$ ).
- 25 10. Vorrichtung nach Anspruch 9, **dadurch gekennzeichnet, dass** die fluidischen Widerstände (7, 9) so ausgelegt sind, dass ihre fluidische Durchlaufzeit im wesentlichen gleich groß ist.

11. Vorrichtung nach Anspruch 9 oder 10, **dadurch gekennzeichnet**, dass die fluidischen Widerstände (7, 9) so ausgelegt sind, dass ihre fluidische Durchlaufzeit klein ist im Vergleich zur Dauer üblicher Lösungsmittelgradienten.
- 5 12. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 9 bis 11, **dadurch gekennzeichnet**, dass die fluidischen Widerstände (7, 9) so angeordnet sind, dass sie stets die selbe Temperatur aufweisen.
- 10 13. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 9 bis 12, **dadurch gekennzeichnet**, dass die Regelvorrichtung (112) das Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 8 ausführt.
- 15 14. Vorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet**, dass sich der gesamte fluidische Widerstandwert der veränderbaren fluidischen Widerstandseinrichtung (110) aus dem Widerstandswert eines einstellbaren, vorzugsweise elektrisch ansteuerbaren fluidischen Widerstandselements (122) und eines nicht einstellbaren fluidischen Widerstandselements (120) zusammensetzt, wobei der fluidische Widerstandswert, insbesondere des nicht einstellbaren fluidischen Widerstandselements (120), von der Viskosität des verwendeten Lösungsmittels abhängt.
- 20



1/3

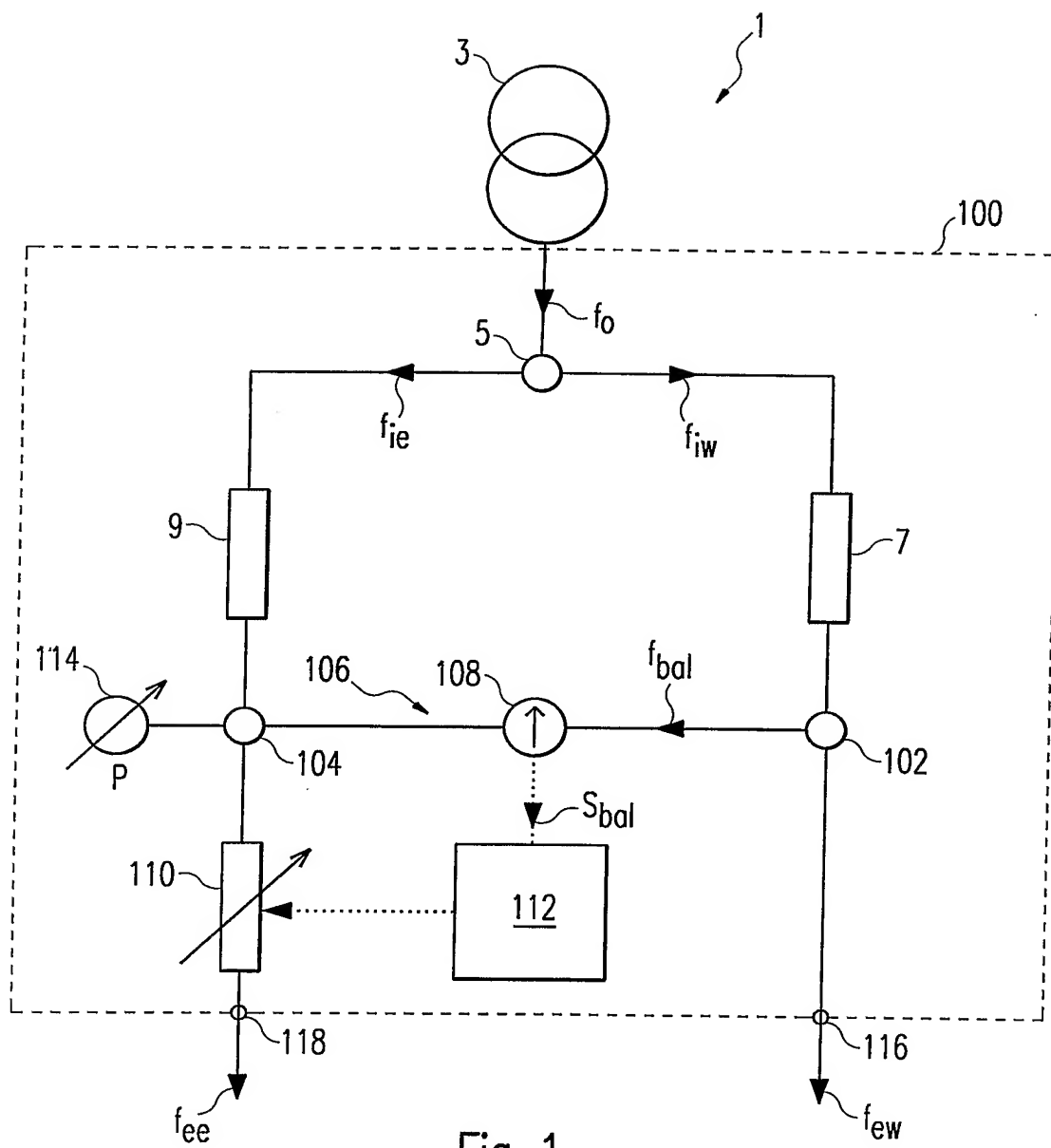


Fig. 1

2/3

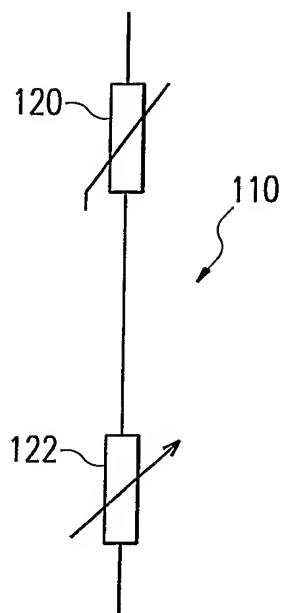


Fig. 2a

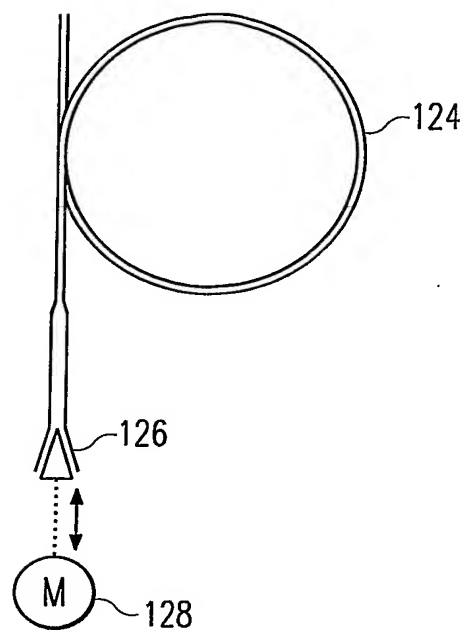


Fig. 2b

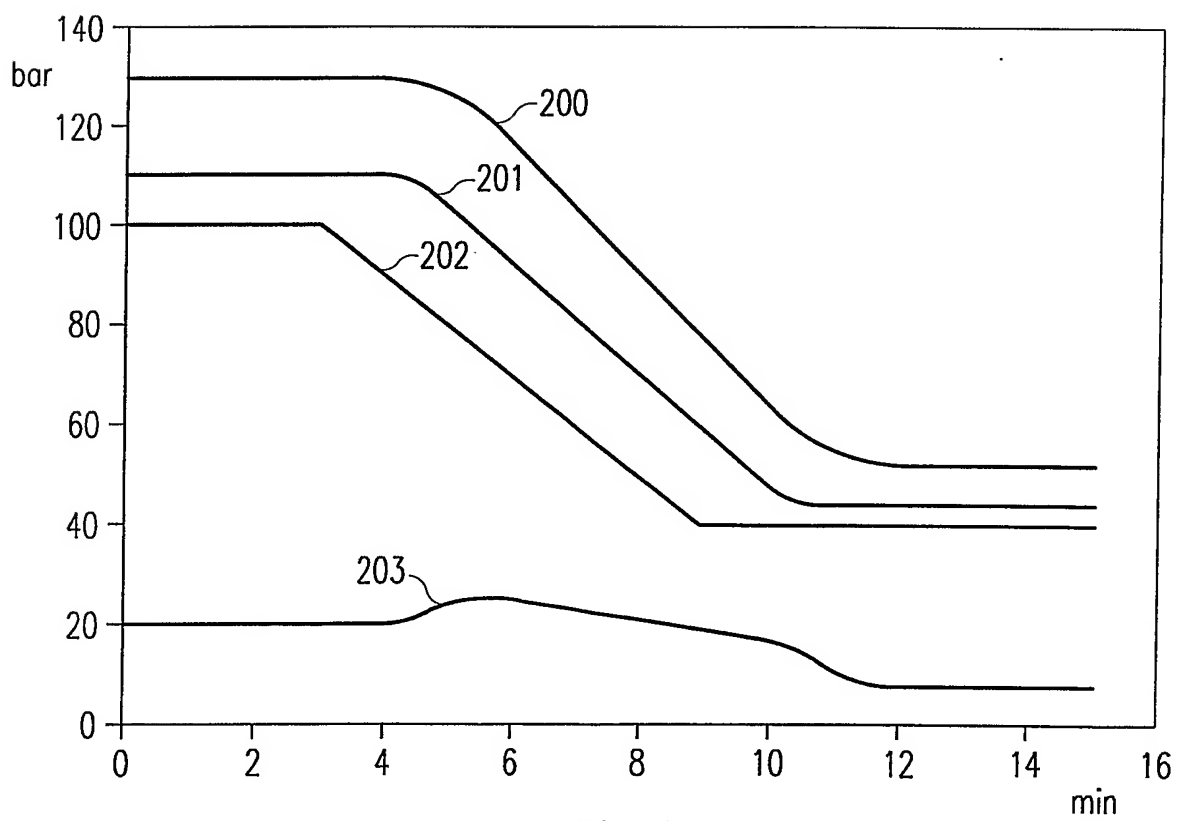


Fig. 3

3/3

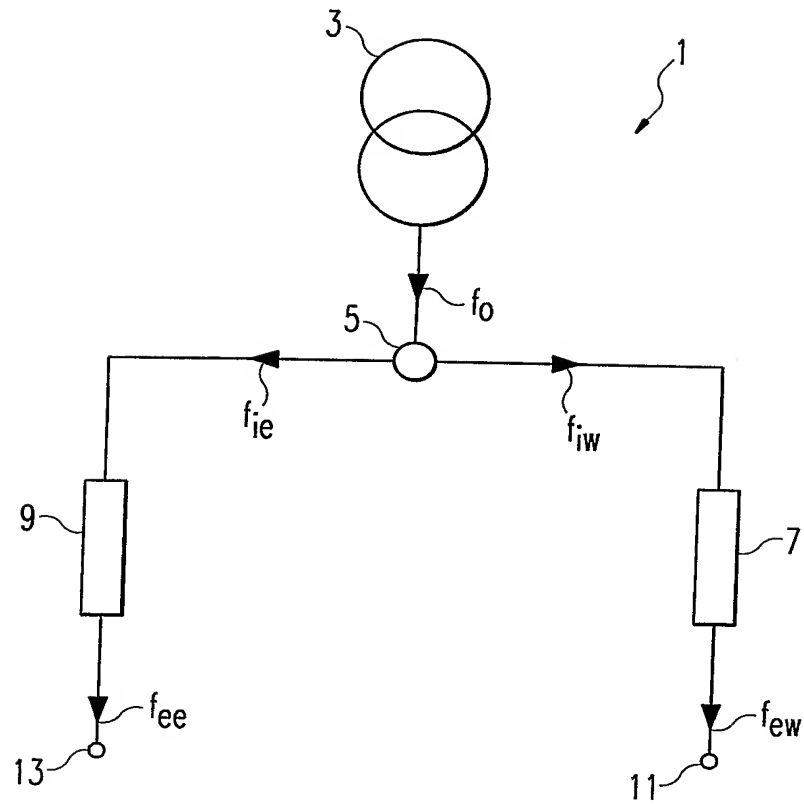


Fig. 4  
Stand der Technik